

International Patent Class (Main): A61K-035/74
International Patent Class (Additional): A61K-031/20
File Segment: CPI
Manual Codes (CPI/A-N): B04-F10; B10-C04E; B14-H01B; D05-H04
Chemical Fragment Codes (M1):
01 M423 M431 M782 M903 P633 Q233 V500 V540
Chemical Fragment Codes (M2):
02 H7 H723 J0 J011 J1 J171 M226 M231 M262 M281 M320 M416 M431 M782 M903
M904 P633 Q233 R04471-M
Specific Compound Numbers: R04471-M
7t 009782133/9

009782133/9
DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI
(c)1997 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009782133
WPI Accession No: 94-061986
XRAM Accession No: C94-027722
Agent for inhibiting abnormal tissue proliferation - contg.
docosaehaenoic acid, used to treat e.g. nodal hyperplasia in liver
Patent Assignee: SAGAMI CHEM RES CENTRE (SAGA)
Number of Countries: 001 Number of Patents: 001
Patent Family:
Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Main IPC Week
JP 6016548 A 19940125 JP 92194709 A 19920630 A61K-031/20 199408 B

Priority Applications (No Kind Date): JP 92194709 A 19920630
Patent Details:
Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent
JP 6016548 A 4

Abstract (Basic): JP 6016548 A

Agent comprises docosaehaenoic acid (DHA). The abnormal tissue proliferation is e.g. aberrant crypt in the large intestine, nodal hyperplasia in the liver, and atypical epithelial hyperplasia in the kidney.

The DHA is e.g. a free acid or esters of a glycerides, phospholipids, choline deriv. of higher water-solubility, ascorbic acid, nicotinic acid, amino acids, etc. DHA is efficiently produced by the method disclosed in Jap-Patisclosure No.95048/93. The compsn. contains e.g. 250 mg of DHA ethylester (97% purity) and 0.5 mg of dl-alpha-tocopherol in gelatin capsule.

USE/ADVANTAGE - DHA improves the circulation system, and is useful as an agent to improve diabetic complications, to stimulate lipoxigenase metabolism, to improve cerebral function, to remove irregular pulse, etc. DHA inhibits cancer (R.A.KarmaliJ.Natl.Cancer Inst.,: 73(2)457-461, 1984; Jap-Patisclosure Nos.83122/86 and 153629/89); esp. in an initiation stage. The agent has lower toxicity.

In an example, F-344 male 6-week rats were administered with dimethylhydrazine (DMH) at 20 mg/kg three times in the first week,

administered with DHA ethylester (97% purity) by forced oral administration at 0.7 ml/day for 4 weeks (6 days a week), and treated for autopsy. Each of the number of lesion (aberrant crypt mass) in a rat, the number of aberrant crypt in the caecum, the proximal colon, the distal colon, and the rectum in a rat, and the mean number of aberrant crypt in a lesion was reduced, compared to the control (rats administered with purified water).

Dwg.0/0

Title Terms: AGENT; INHIBIT; ABNORMAL; TISSUE; PROLIFERATION; CONTAIN;
DOCOSA; HEXA; ENOIC; ACID; TREAT; NODE; HYPERPLASIA; LIVER

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/20

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B03-F; B05-B01P; B07-D04C; B10-A22; B10-B02B;
B10-C04E; B14-H01B

Chemical Fragment Codes (M2):

01 H7 H723 J0 J011 J171 J271 M210 M212 M226 M231 M262 M272 M281 M320
M416 M781 M903 M904 P631 P721 P723 R04471-U R15960-U

Specific Compound Numbers: R04471-U; R15960-U

?t 007951351/9

007951351/9

DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI

(c)1997 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007951351

WPI Accession No: 89-216463

XRAM Accession No: C89-096302

Anticancer agent with reduced side effects - contains docosahexaenoic acid or ester

Patent Assignee: NIPPON OILS & FATS CO LTD (NIOF); YAIZU SUISAN KAGAKU
KOGY (YAIZ-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
JP 1153629	A	19890615	JP 87312236	A	19871211		198930 B

Priority Applications (No Kind Date): JP 87312236 A 19871211

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
JP 1153629	A		6			

Abstract (Basic): JP 1153629 A

Anticancer agent contains as the active component docosahexaenoic acid (I) and/or ester.

USE/ADVANTAGE - The anticancer agent has reduced side effects.

In an example, fish oil contg. not less than 20% of (I), such as bonito oil and tuna oil, is used as the raw material and ethyl esterified NaOH as the catalyst. Urea is added to the ester and the mixture is purified by mol. distn. to give an ester contg. 75% of (I). 120 rats are bred with a standard feed (CE-2 (RTM) made by Nippon Kurea) and 2mg of N-methyl-N-nitroso urea is dosed three times a week for 5 weeks in the

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-16548

(43)公開日 平成6年(1994)1月25日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A D S	8413-4C		
	A C J	8413-4C		
	A C S	8413-4C		
	A C V	8413-4C		
	A D U	8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 4 頁)

(21)出願番号	特願平4-194709	(71)出願人	000173762 財団法人相模中央化学研究所 東京都千代田区丸の内1丁目11番1号
(22)出願日	平成4年(1992)6月30日	(72)発明者	矢澤 一良 神奈川県相模原市鶴野森571
		(72)発明者	近藤 聖 神奈川県大和市中央林間5-16-4
		(72)発明者	江角 浩安 東京都練馬区光ヶ丘7-6-17
		(72)発明者	高橋 真美 東京都江戸川区西葛西7-14-7
		(72)発明者	杉村 隆 東京都武蔵野市吉祥寺東町3-13-7

(54)【発明の名称】 組織異常増殖抑制剤

(57)【要約】

【目的】 ガンに進展する前段階の病変、例えば大腸に於る異常腺窩、肝臓に於る過形成結節、腎臓に於る異型上皮過形成等の組織異常増殖を改善するためのDHAを成分とする治療薬を提供する。

【構成】 ドコサヘキサエン酸(DHA)類を有効成分として含む組織異常増殖抑制剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ドコサヘキサエン酸類を有効成分として含む組織異常増殖抑制剤

【請求項2】 組織異常増殖が大腸に於る異常腺窩、肝臓に於る過形成結節又は腎臓に於る異型上皮過形成である請求項1の抑制剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】 本発明はドコサヘキサエン酸類（以下単にDHAとする事がある）を有効成分とする組織異常増殖、例えば異常腺窩、過形成結節、異型上皮過形成の抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 魚食中心の人種では循環系が改善されることは古くから知られており、その油脂成分の1つであるDHAを成分として含有する組成物は糖尿病合併症改善剤（特開昭60-248610）、痔疾改善剤（特開昭61-24518）、リポキシゲナーゼ代謝刺激剤（特開昭63-230632）、脳機能向上剤（特開平1-290625）、脳機能改善剤（特開平1-27982）、囊胞腎改善剤（特開平2-235811）そして不整脈改善剤（特開平4-29928）などとして、又はそれらの治療剤として有効であることが公開されている。

【0003】 更に魚油を長期に亘って摂取することによって乳癌や大腸癌にかかりにくいとの報告（R. A. Karmali, Natl. Cancer Inst., 73 (2) 457~461, 1984）がある。さらに魚油に含まれるDHAに関してはEPAとの混合物及びそれらとγ-リノレン酸との混合物によるin Vitroに於る癌細胞の増殖抑制効果（特開昭61-83122）、また純度74%のDHAエチルエステル及びDHAを28%含んだ魚油によるラット大腸癌治療実験（医学のあゆみ、145, 911, 1988及び特開平1-153629）などが報告されている。

【0004】 一般にガンは前ガン状態（異常腺窩、過形成結節、異型上皮過形成等）より移行する。前ガン状態は自然治癒もあるが、ガンにほとんど移行する。上記の報告はガンの治癒効果を示すものであるが、本発明は、前ガン状態即ちガン化の初期段階（イニシエーション）において強く抑制することを見出したものである。ガンに至ったものについて強い治癒効果は期待できないが、前ガン段階で抑制することにより、強く効果を示すものであり、イニシエーション段階により効果的であることを発見した。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 現在までのDHAに係る種々の報告は、その効率的な精製法が確立されていないこともあっていずれもDHAを含有する組成物によるもので、多種成分が混在して、その量比とも安定させた実験ではなく、そのため各結果において基準の設定等実験方法に差異があるためか、効無効が正反対となるもの

などもあり、特開平1-153629に於るガン増殖抑制の実験も、その結果に於て、又実験方法に於て充分認められるものではなく、わずかに増殖の阻止が示唆されるにとどまるのみであった。

【0006】 癌細胞が病巣として完成してしまった癌の薬物による治療は長期の投与によっても相当な困難を伴い、外科手術、放射線照射等の患者の生命力を奪い取る苛酷な治療を組み合わせても完治が難しいのが現状である。癌に対する認識が高まり、癌が病巣として完成する前段階における発見が検診機器、試薬等の発達によって可能になりつつある現状から、ガンに進展する前段階に於る病変を改善するための安全性及び治癒率の高い薬剤が切望されていた。

【0007】

【課題を解決するための手段】 長年に亘って魚類の脂質について研究を継続して来た本発明者らは上記の課題を解決すべく、以前よりその活性に注目し、DHAが大腸に於る異常腺窩、肝臓に於る過形成結節、腎臓に於る異型上皮過形成など各ガンに進展する可能性の高い疾患即ち組織異常増殖の改善に有効であることを見出しこの発明を完成した。

【0008】 本発明による抑制剤は有効成分としてDHA類を含む、DHA類としては遊離酸又はそのエステル、グリセライド、リン脂質、水溶性を高めたコリン誘導体、アスコルビン酸体、ニコチン酸体、アミノ酸体などが含まれる。また本発明物質は従来の物質にない発ガンの前段階の疾患に有効であつて、極めて低毒性であると言う優れた特徴を有する。

【0009】 本発明で用いられるDHA類は、本発明者らが鋭意研究の未完成した特開平4-95048 によって効率的に製造が可能である。

【0010】 本発明の有効成分であるDHA類の投与量は好ましくは0.1~50 g/day、より好ましくは0.5~10 g/dayである。また、その投与方法としては、経口投与、静脈投与、経腸投与等を行なうことができる。経口投与では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等に、非経口投与では注射剤、坐剤、外用剤等の形態に調製される。経口投与担体としては、通常用いられる乳化剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤等を用いることができる。賦形剤としては例えば、乳糖、ショ糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等を、結晶剤としてポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シエラック、白糖等を、その他着色剤、崩壊剤は通常公知のものを用いることができる。なお、錠剤は通常公知の方法でコーティングしても良い。また、液剤は水性または油性の懸濁液、乳化剤、溶液、シロップ、エリキシル剤その他であつても良く、通常用いられる方法にて調製され

る。注射剤を調製する場合には、本発明のDHA類に乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、等張剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈注射剤を製造することができる。坐剤を製造する場合の基剤としては、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ウイテプゾール等の油性基剤を用いることができる。

【0011】DHA類の経口投与に当っては、1カプセルの容量はほぼ100~250mgが適当であり、その際は抗酸化剤としてdl- α -トコフェロール又はカテキンなどを0.1~0.3%含ませることもできる。更に具体的にはDHAエチルエステル(97%純度)250mgをゼラチンカプセルに成形するか、DHAエチルエステル(97%純度)250mgにdl- α -トコフェロール0.5mgを配合の上ゼラチンカプセルにより成形する。又、水溶性を得たいのであればエチルエステルに代えてグルタミン酸ナトリウムやアスコルビン酸誘導体などを用いることも可能である。

【0012】

【発明の効果】本発明によれば、ガンに進展する可能性

表1 ラット1匹当りの病巣の数(5匹平均±標準偏差)

コントロール群	39±12個
DHAエチルエステル投与群	26±13個

【0016】

表2 ラット1匹当りの部位別異常腺窩の数(5匹の平均)

	盲腸	近位結腸	遠位結腸	直腸	総数
コントロール群	0.4	0.4	67.6	0.8	69.2
DHAエチル エステル投与群	0.2 (50%)	0.2 (50%)	36.2 (53.6%)	0 (0%)	36.6 (52.9%)

【0017】

表3 一病巣あたりの平均異常腺窩数(5匹平均±標準偏差)

コントロール群	1.76±0.18個
DHAエチルエステル投与群	1.39±0.11個

【0018】実施例2

DMH20mg/kg体重皮下投与ラット(F-344系、雄性、実験開始6週令、各群5匹、第1週目に3回のDMHを投与)に6週令より8週間週5日0.7ml(約0.63m

g)の高い大腸に於る異常腺窩、肝臓に於る過形成結節、腎臓に於る異型上皮過形成即ち組織異常増殖を抑制することができる。

【0013】以下、本発明を大腸に於る異常腺窩に対するDHAエチルエステルの効果を例として具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0014】

【実施例】

実施例1

20mg/kg体重あたりのジメチルヒドラジン(DMH)の皮下投与ラット(F-344系 雄性、実験開始6週令、各群5匹、第1週目に3回のDMHを投与)に、6週令より4週間週6日0.7ml(約0.63g)のDHAエチルエステル(純度97%)を胃内強制投与を行った。コントロールにはDHAエチルエステルの代りに精製水を与えた。実験終了後解剖して、消化管における病巣を調べた。その結果を表1~3に示す。表中病巣は、異常腺窩(Aberrant Crypt)塊を示す。

【0015】

g)のDHAエチルエステル(純度97%)を胃内強制投与を行った。結腸における病巣を調べた。病巣は実施例1と同様に異常腺窩塊を示す。表4~6に結果を示す。

【0019】

表4 結腸における病巣の数(5匹平均±標準偏差)

コントロール群	23±11 個
---------	---------

DHAエチルエステル投与群 11±3 個

【0020】

表5 一頭あたり異常腺窩の数(5匹平均±標準偏差)

コントロール群 60.2±26.2個

DHAエチルエステル投与群 18.8±6.4 個

【0021】

表6 一頭あたりの平均異常腺窩数(5匹平均±標準偏差)

コントロール群 2.75±0.52個

DHAエチルエステル投与群 1.69±0.23個

【0023】DHAエチルエステルの急性毒性試験(雌雄各5匹)

LD₅₀: > 2,000mg/kg
(ddY-N系マウス 5週令)